Міністерство охорони здоров’я України

Харківський національний медичний університет

ДМИТРІЄВ ДМИТРО ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК: 617-089:615.217.7:612.017.1

ПЕРИОПЕРАЦІЙНА АНАЛГЕЗІЯ У ДІТЕЙ В ОНКОХІРУРГІЇ

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат   
дисертації на здобуття наукового ступеня   
доктора медичних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

**Кобеляцький Юрій Юрійович**, ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Курсов Сергій Володимирович**, Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор кафедри медицини невідкладних станів, медицини катастроф та військової медицини.

доктор медичних наук

**Лісний Іван Іванович**, ДУ «Національний інститут раку», м. Київ, завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

доктор медичних наук,професор

**Кучин Юрій Леонідович,** Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії післядипломної освіти, директор Інституту післядипломної освіти.

Захист відбудеться «\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Науки, 4; тел. 707-73-27).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківського національного медичного університету МОЗ України (61022, м. Харків, проспект Науки, 4).

Автореферат розісланий «\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2018 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

к. мед. н., доцент Т. Г. Хмиз

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Больовий синдром у ранньому післяопераційному періоді є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. В літературі, присвяченій знеболенню в післяопераційний (Khasabov S.G et all., 2015). Пошкодження тканин при хірургічній інвазії запускає каскад патофізіологічних змін у периферичній і центральній нервовій системі, які призводять до формування післяопераційного хронічного больового синдрому (ХБС) (Chou R et all.,2016). Незважаючи на широкий вибір медикаментозних препаратів і методик аналгезії, більшість хворих відчувають біль різної інтенсивності в післяопераційному періоді (Лесной И.И., 2016).

Біль є суб’єктивним відчуттям та психоемоційним переживанням, що виникає як реакція організму на дію шкідливих, руйнівних подразнень (International Association for the Study of Pain; IASP) (Кучин Ю.Л., 2015]. Післяопераційний біль можна характеризувати як позитивну фізіологічну потребу з розвитком механізмів, які дозволяють запобігти травмуючому впливу або значно знизити його ефект (Khan N.,Smith M.T., 2015). Формування багатокомпонентного больового відчуття забезпечується багаторівневою ноцицептивною системою, яка включає в себе мережу периферичних ноцицепторів і центральних нейронів, що розташовані в різних структурах ЦНС і реагують на ушкоджуючу дію різноманітних подразників (Chou R et all., 2016).

При неадекватному лікуванні больового синдрому може розвиватися стан гіпералгезії, яка супроводжуєтся підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів підвищенні доз (Кучин Ю.Л., 2015). Розрізняють первинну і вторинну гіпералгезію. Первинна гіпералгезія швидко розвивається поблизу рани, в зоні пошкоджених тканин. Патофізіологічним підґрунтям первинної гіпералгезії є надлишкове підвищення чутливості (сенситизація) больових рецепторів, тобто ноцицепторів. Пізніше поза зоною пошкодження формується вторинна гіпералгезія. Ділянка вторинної гіпералгезії поширюється далеко за межами зони пошкодження. Вона розвивається внаслідок включення центральних механізмів сенситизації ноцицептивних нейронів, що розташовуються в задніх рогах спинного мозку (Woolf C.J et all., 2011).

Розвиток вторинної гіпералгезії не лише підсилює інтенсивність гострого больового синдрому, але й є пусковим моментом для його хронізації. На сучасному етапі виявлено причинно-наслідкові зв’язки між травматичністю операції, інтенсивністю післяопераційного больового синдрому (ПБС) та ймовірністю формування хронічного больового синдрому (ХБС) (Gupta M et all., 2015). Зокрема, відомо, що ранній розвиток ПБС (протягом перших 4 годин після операції), його інтенсивний характер і тривале існування є основними факторами ризику розвитку ХБС (Лесной И.И., 2016).

Неадекватна аналгезія після операції погіршує перебіг цього періоду і збільшує летальність за рахунок зрушень центральної і периферичної гемодинаміки та порушень мезентеріального кровотоку внаслідок розвитку синдрому інтраабдомінальної гіпертензії. Неможливість ранньої активізації пацієнтів на фоні неадекватної аналгезії підвищує ризик венозного тромбоутворення. В досліджень показано суттєве пригнічення імунного статусу і підвищення частоти септичних ускладнень у післяопераційному періоді при неадекватному знеболенні, особливо у пацієнтів з групи високого ризику (Majithia N et all., 2016; Lahoud M.J et all., 2016).

Одним з провідних механізмів розвитку підвищеної больової чутливості в теперішній час вважають реакцію запалення, в механізмі якої беруть участь численні прозапальні медіатори. Наявність стійкої патологічної імпульсації з зони ушкодження сприяє формуванню в ЦНС вогнищ патологічного збудження, які, в свою чергу, також підсилюють аферентні механізми та зумовлюють формування гіпералгезії. Останні дослідження демонструють можливість участі в зазначених механізмах толл-подібних рецепторів, які відповідають за реалізацію захисних імунних реакцій. Ці механізми потребують ретельного вивчення (Meng X.W et all., 2017).

Якісне знеболення є невід’ємною частиною інтенсивної терапії після оперативних втручань. Сучасна концепція знеболення вимагає включення антиноцицептивних систем до початку хірургічного втручання, що дозволяє у значному ступені усунути наслідки операційної травми і контролювати, а не усувати післяопераційний біль. Серед найважливіших варіантів контролю варто виділити випереджаюче знеболення (preemptive  analgesia), збалансовану аналгезію (balanced analgesia), контрольовану пацієнтом аналгезію (patient-controlled analgesia), а також створення служб лікування гострого болю. Адекватна аналгезія займає ключове положення в комплексі реабілітації хворих після операцій та запобігає розвитку багатьох патологічних зрушень в організмі (OhT. K et all., 2016).

Наблизитися до вирішення проблеми адекватності післяопераційного знеболення можливо лише, реалізуючи в клініці концепцію мультимодальної аналгезії, що передбачає одночасне призначення двох і більше анальгетиків і / або методів знеболення, що володіють різними механізмами дії і дозволяють досягнути адекватної аналгезії за мінімуму побічних ефектів (Schmidt B. L et all., 2015). Мультимодальна аналгезія на сьогодні є методом вибору післяопераційного знеболення. Її базис – призначення неопіоїдних анальгетиків, які у пацієнтів з болями середньої та високої інтенсивності поєднуються з використанням опіоїдних анальгетиків і методів реґіонарного знеболювання. Вибір схеми мультимодальної аналгезії визначається травматичністю хірургічного втручання (Chou R et all., 2016).

Таким чином, не вирішеною проблемою післяопераційного знеболення у дітей в онкології слід вважати визначення патогенетичних валідних щодо больового синдрому факторів гомеостазу з урахуванням їх залежності від вікових змін та характеру адаптаційних механізмів.

Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі післяопераційного знеболення, недостатня ефективність існуючих доказових методів знеболення обумовлює високий рівень розвитку ускладнень в післяопераційному періоді. Неоднозначність підходів до вибору компонентів знеболення, спонукають до розробки ефективних і безпечних методів периопераційного знеболення. Що і визначає актуальність даного дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках НДР «Удосконалення діагностики, лікування і реабілітації хірургічних захворювань у дітей», № 0105U002712 кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Мета дослідження.** Розробити стратегію післяопераційного знеболення у дітей з онкологічною патологією, шляхом впровадження та використання нових методів мультимодальної аналгезії на підставі уточнення механізмів формування розвитку синдрому післяопераційної гіпералгезії.

Для досягнення поставленої мети було визначено такі **завдання:**

1. Провести аналіз сучасної наукової інформації про розповсюдження больового синдрому серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями, визначити провідні ланки патогенезу формування стійкого больового синдрому серед цього контингенту хворих та розробити стратегію застосування найбільш ефективних заходів профілактики виникнення стійкого болю в периопераційному періоді.

2. В експерименті розробити модель синдрому гіпералгезії та дослідити використання різних методик післяопераційного знеболення (опіоїдів, антагоністів NMDA-рецепторів, тривалої епідуральної аналгезії за допомогою місцевих анестетиків в дозах для знеболювання та інших методів регіонарного знеболювання) на стан больової чутливості та динаміку морфологічних проявів запальної реакції та швидкості відновлення тканин.

3. Дослідити в експерименті тяжкість проявів постагресивної стресової реакції в умовах застосування зазначених методик знеболювання.

4.Вивчити морфологічний стан шкіри хворих в зоні хірургічного втручання залежно від використання різних методик післяопераційного знеболення (опіоїдів, антагоністів NMDA-рецепторів, тривалої епідуральної аналгезії за допомогою місцевих анестетиків в дозах для знеболювання та інших методів регіонарного знеболювання).

5.Розробити технологію визначення зони гіпералгезії в післяопераційному періоді у дітей, яким проводяться різноманітні оперативні втручання. Дослідити динаміку змін величини порогу механічної больової чутливості та площі гіпералгезії  у хворих  після  оперативних втручань залежно від виду знеболення та комбінації аналгетичних засобів.

6. Визначити роль реакції запалення у формуванні больової чутливості після хірургічних втручань та відстежити динаміку вмісту в крові толл-подібних рецепторів, що відповідають за модуляцію запалення та формування підвищеної больової чутливості.

7.Оцінити вплив використання різних методик післяопераційного знеболення на показники, що характеризують інтенсивність больового синдрому, тяжкість операційного та післяопераційного стресу, а також на стан центральної та периферичної гемодинаміки, дихального комплайнсу та ймовірність виникнення післяопераційного абдомінального компартмент-синдрому.

8. На основі аналізу результатів дослідження в післяопераційному періоді морфологічних, лабораторних та клінічних змін в групах хворих, яким проводились хірургічні втручання з використанням різних методів післяопераційного знеболення визначити оптимальні його види для удосконалення анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у дітей з онкологічною патологією та розробкою практичних рекомендацій.

*Об’єкт дослідження -*синдром гіпералгезії у дітей з хірургічною онкологічною патологією.

*Предмет дослідження* ***-***площа гіпералгезіі, рівень Толл-лайк рецепторів 4 типу, морфологічні зміни в шкірі навколо післяопераційної рани при синдромі гіпералгезіїу дітей з хірургічною онкологічною патологією до та після застосування розробленої стратегії післяопераційного знеболення.

*Методи дослідження* ***-*** експериментальний, клінічний, лабораторний, інструментальний, статистичний.

**Наукова новизна одержаних результатів.** На основі отриманих результатів та переосмислення наукових знань про формування та подальший перебіг больового синдрому в післяопераційному періоді у дітей, розроблено і впроваджено нову стратегію післяопераційного знеболення у дітей, яка ґрунтується на моніторингу площі гіпералгезії та показників гомеостазу в післяопераційному періоді (гемодинаміка, внутрішньочеревний тиск та інші), що вперше дозволило виявляти навіть початкові прояви недостатнього знеболення та гіпералгезії, оцінювати їх, надійно і своєчасно попереджати й усувати деструктивні та дестабілізуючі стресорні ураження, викликані операційною травмою, шляхом використання нозоорієнтованих взаємодіючих періопераційних хірургічних, анестезіологічних та клініко-фармакологічних технологій.

Вперше доведено, що методи регіонарного знеболення сприяють появі потужного антифлогогенного ефекту, а саме в карагінановій моделі запалення через активацію ексудації у піддослідних тварин спостерігалося зростання маси ушкоджених кінцівок на 52%, застосування для знеболювання фентанілу та кетаміну не сприяло достовірному зменшенню флогогенної активності, і маса кінцівок коливалася в межах 42% та 38% відповідно від показників до введення антифлогогенна, натомість в умовах регіонарного знеболювання бупівакаїном мало місце достовірне зменшення маси набряклої кінцівки в 1, 44 рази.

Вперше вивчено динаміку вмісту толл-подібних рецепторів-4 в крові онкологічних хворих, які піддавалися хірургічним втручанням та подальшому знеболенню в постагресивному періоді за допомогою різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення. Вперше виявлено вірогідне підвищення середніх значень TLR-4 в крові в 2,7 рази на 3-й день розвитку гіпералгезії та в 2,34 рази в на 5-й день розвитку гіпералгезії, в порівнянні з до операційним рівнем. Доведено наявність тісного зв’язку між вмістом в крові прооперованих хворих толл-подібних рецептоів - 4 та показниками, що віддзеркалюють ступінь тяжкості операційного та післяопераційного стресу, а також інтенсивності больового синдрому та реакції посттравматичного запалення.

Вперше доведено, що при знеболювання виключно фентанілом знайдено потужну щільність прямого кореляційного зв’язку між максимальним вмістом в крові TLR-4 та максимальним вмістом в крові кортизолу (r = 0,754), що віддзеркалює ступінь напруження постагресивних стресорних механізмів та реакції запалення. Разом із зменшенням тяжкості стресу та проявів запальної реакції зменшувалася щільність зв’язку між вмістом в крові TLR-4 та кортизолу. При знеболюванні кетаміном коефіцієнт лінійної кореляції становив 0,656; при проведенні тривалого епідурального знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом – 0,599, а при створенні тривалого ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлорідом – лише 0,455.

Вперше вивчено та дано порівняльну оцінку ознакам активації нейронів спинного мозку під впливом тривалої патологічної імпульсації з вогнища запалення в умовах різних схем анестезіологічного забезпечення в експерименті та доведено що рівень с-Fos-імунореактивних клітин був в 1,74 рази меншим порівняно як із тваринами з гострим болем, так і анестезованих за допомогою фентанілу (р < 0,05).

Вперше вивчено та простежено особливості морфологічних змін шкіри піддослідних тварин та онкологічних хворих в зоні запалення в умовах використання різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення та дано порівняльну оцінку значення їх застосування для пришвидшення регресії запального процесу та загоєння операційної рани. Доведено що при розвитку гіпералгезії на фоні спостерігається некроз тканини та розвиток перифокального запалення, застосування фентанілу призводить до посилення синдрому гіпералгезії та збільшення некрозу тканин і перифокального запалення на 60%. Слід зазначити, що застосування кетаміну для післяопераційного знеболення зменшує прояви синдрому гіпералгезії, а саме – зменшення зони перифокального запалення на 26,7 % (р < 0,05).

Вперше проведено дослідження механічного больового порогу у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, в ранньому післяопераційному періоді, та доведено що застосування знеболення опіодамі призводить до підвищення мінімального механічного больового порогу у дітей в післяопераційному періоді у 2,4 рази порівняно з групою фентанілу. Вперше доведено, що використання регіональної аналгезії значно зменшують механічний больовий поріг.

Вперше дослідження зони периметра гіпералгезії показало значне зменшення площі зони гіпералгезії в 1,4 рази (p<0,05) при використанні методів регіонарної аналгезії, в 1,36 рази (р < 0,05) при застосуванні ЕА та в 1,22 рази, в порівняні з використанням фентанілу.

Вперше доведено, що індекс резистентності брижових артерій при ультразвуковому дослідженні в умовах знеболювання фентанілом був більшім від нормального показника в 1,46 рази, а в умовах епідурального знеболювання та ТАР-блоку знаходився на рівні нормальних показників (р<0,05).

Вперше доведено, що на тлі застосування виключно фентанілу Rpk під час операційного втручання становив в 2,2 рази вище, а при застосуванні методів реґіонарної аналгезіі а в умовах епідурального знеболювання та ТАР-блоку знаходився на рівні нормальних показників.

Отримала подальше наукове обгрунтування концепція значущості тяжкості перебігу посттравматичної запальної реакції для формування патологічно підвищеної больової чутливості, проте не концепція її виникнення у людини в результаті застосування опіоїдних анальгетиків. В роботі за допомогою комплексних експериментальних та клінічних досліджень отримано результати, що свідчать про провідну роль існування запальної реакції в перебігу післяопераційного стресу та больового синдрому.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено і впроваджено нову стратегію післяопераційного знеболення у дітей з онкопатологією в післяопераційному періоді, яка ґрунтується на моніторингу площі гіпералгезії та показників гомеостазу в післяопераційному періоді (гемодинаміка, внутрішньочеревний тиск та інші). Нова стратегія застосування анальгетиків дозволила виявляти навіть початкові прояви недостатнього знеболення та гіпералгезії, оцінювати їх, надійно і своєчасно попереджати й усувати деструктивні та дестабілізуючі стресорні ураження, викликані операційною травмою, шляхом використання нозоорієнтованих взаємодіючих періопераційних хірургічних, анестезіологічних та клініко-фармакологічних технологій.

Усе це надає можливість розробити й запровадити більш надійні та досконалі технології анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у пацієнтів з урахуванням не тільки їх клінічного стану, виду та об’єму оперативних втручань, але й індивідуального перебігу післяопераційного періоду залежно від тяжкості запального процесу та больового синдрому.

Впровадження більш надійних та безпечних технологій для післяопераційного знеболення дозволить гарантувати своєчасне і повноцінне попередження та усунення стресових уражень, викликаних операційною травмою, має зменшити імовірність анестезіологічних ускладнень і терміни перебування в лікувальному закладі, сприятиме ранній активації хворих зі швидким поверненням їх до повсякденної активності.

На основі результатів дослідження отримано 1 патент України на винахід та 2 деклараційних патенти України на корисну модель. Матеріали роботи ввійшли в реєстр галузевих нововведень №318/3/16.

Розроблену схему лікувально-діагностичних заходів і запропоновані найбільш оптимальні схеми знеболення у дітей в ранньому післяопераційному періоді впроваджено у практики відділень анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії, травматології та онкології: Обласної клінічної лікарні КЗОЗ ОКЛ ЦЕМД та МК м. Харків, КЗ Дніпропетровський клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднєва м. Дніпро, КЗ ТОР Тернопільська університетська лікарня, м. Тернопіль, Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, м. Хмельницький, ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії», м. Київ, ДУ «Науково-практичний національний медичний центр Інститут раку», м. Київ, Київської міської клінічної лікарні №1, м. Київ, Запорізької обласної клінічної лікарні, м. Запоріжжя, Харківської обласної клінічної травматологічної лікарні, м. Харків, та в науково-педагогічну роботу кафедр анестезіології, хірургії та травматології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, та Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, м. Київ.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора. Здобувачем особисто сформульовано ідею дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук наукової літератури, визначено мету і завдання дослідження.

Опрацьовано експериментальну модель гіпералгезії на фоні фармакокорекції досліджуваними препаратами. Дисертантом самостійно виконано всі експериментальні дослідження.

Автором особисто проведено клінічне обстеження та лікування кожного хворого з детальним аналізом динаміки лікування упродовж перебування хворого у стаціонарі. Автор особисто провів статистичний аналіз результатів дослідження, його узагальнення та зробив відповідні висновки. Розроблено та впроваджено найбільш безпечну та ефективну стратегію знеболення в післяопераційному періоді у дітей в онкохірургії.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: VII національному конгресі Асоціації анестезіологів України (Дніпро, 2016), 15th World Congress on Pain (Buenos Aires, Argentina 2014), 7th ESPA European Congress on Pediatric Anesthesia, (Istanbul, 2015), 9 th EFIC European Congress of Pain (Vienna, Austria, 2015), 5 та 6 конгресі дитячих анестезіологів (Івано-Франківськ, 2015, 2016), 2nd International Congress of Moldovan Society for the Study and Management of Pain (Chisinau, 2016), European Pain Federation Krakow Pain School. Translational Pain Research: from lab to clinic. (Krakow, Poland, 2015), симпозіумі «Лікування гострого та хронічного болю в онкології. Служба гострого болю. Acute pain service», (м. Вінниця, м. Київ, м. Харків, м. Чернівці, м. Львів, 2015 р, 2016 р, 2017 р), НПК по анестезіології та ІТ «Autumn meeting in Odessa» (Одеса, 2016), НПК «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Запоріжжя, 2015), НПК «Pain Control» (Вінниця, 2015), VIII НПК «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 2015), на 9-му Британсько-Українському симпозіумі анестезіологів (Київ, 2017), 11th International Symposium on Pediatric Pain (Kuala Lumpur, Malaysia, 2017).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 36 праць, із них 30 статті у фахових наукових виданнях, отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід та 3 тез доповідей у матеріалах з’їздів і конференцій.

**Об’єм та структура дисертації.** Дисертація викладена на 351 сторінці комп′ютерного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань, який містить 104 найменування кирилицею та 324 найменування латиною (45 сторінок), та обов’язкового додатка (7 сторінок). Робота ілюстрована 91 рисунком (2 сторінки) та 31 таблицями (1 сторінка).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено клінічні та експериментальні спостереження, підпорядковані визначенню ефективних схем знеболення для попередження розвитку синдрому гіпералгезії в періопераційному періоді у дітей з онкологічною хірургічною патологією та залежно від типу і технік знеболення в цьому періоді. На базі відділень хірургії №1 та №2, онкогематології та анестезіології й інтенсивної терапії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні обстежено 294 дітей (162 хлопчика і 132 дівчинки), яким згідно зі стандартними методиками та режимом дозування під час планових оперативних втручань проводили індукцію і підтримку наркозу введенням пропофолу або малопотокової анестезії севофлюраном за загально прийнятою методикою та аналгезію в періопераційному періоді фентанілом, кетаміном і різними схемами нейроаксилярної та регіонарної анестезії. Дослідження було рандомізованим, проспективним та контрольованим. Рандомізацію дослідження забезпечено покроковим набором пацієнтів до груп дослідження відповідно до прогнозованої травматичності хірургічного втручання, що було заплановане.

Основним критерієм відбору пацієнтів була потреба в проведенні оперативного втручання з приводу злоякісних новоутворень та іншої хірургічної патології із залучанням методів анестезіологічного забезпечення в умовах операційної. До дослідження включались: хлопчики та дівчатка;вік від 3-х до 18 років;пацієнти зі злоякісними новоутвореннями та іншою хірургічною патологією. Враховувалися: здатність пацієнта або його близьких родичів до адекватного співробітництва в процесі дослідження;ступінь анестезіологічного ризику за шкалою Американської спілки анестезіологів (ASA) 2–4 ступеня.

Критерії виключення пацієнтів з випробування:вагітність, лактація;анурія; кома;стани, при яких не показано проведення анестезіологічного забезпечення з використанням зазначених схем знеболення (декомпенсована серцева недостатність, олігурія та анурія внаслідок органічних захворювань нирок);наявність супутніх декомпенсованих захворювань (цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність) або гострих станів, які здатні суттєво вплинути на результати досліджень;участь в іншому клінічному випробуванні;відмова хоча б одного з батьків в участі у клінічному випробуванні.

Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров’я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та відповідних Законів України. Не використовувались нові, недосліджені методи діагностики та медикаментозного лікування, необов’язкові інвазійні методи дослідження для вирішення суто наукових питань.

Для дослідження впливу анальгетиків хворі були розподілені на наступні групи. Перша група – 109 пацієнтів, які знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10–15 мкг/кг/добу із середньою дозою (14,4 ± 3,2) мкг/кг/добу).

Друга група – 58 пацієнтів, які знеболювались методом постійної епідуральної аналгезії бупівакаїном гідрохлоридом 0,5 % у дозі 0,3–0,4 мг/кг із середньою дозою (0,32 ± 0,24) мг/кг та безперервною інфузією фентанілу в дозі 1–5 мкг/кг/добу та середньою дозою (2,7 ± 1,1) мкг/кг/добу. При виконанні епідуральної анестезії-аналгезії для візуалізації структур и контролю просування голки використовувався конвексний датчик 4 - 6 МГц (Logiq 100, GE, USA, або лінійний датчик 5-10 МГц Ezono 4000, Germany).

Третя група – 62 пацієнти, які знеболювались методом комбінованого ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлоридом0,375 % та безперервною інфузією фентанілу в дозі 1–5  мкг/кг/добу та середньою дозою (2,3 ± 0,9) мкг/кг/добу. Розчин 0,375% бупівакаїну гідрохлорід в об’емі 10-20 мл вводився в нейрофасціальний простір поперечного м’яза живота в ділянці трикутника Petit з обох сторін. Пункція виконувалась голкою для спінальної анестезії G22 (B.Braun).

Четверта група – 65 пацієнтів, які знеболювались комбінованою безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 2–10 мкг/кг/добу із середньою дозою (8,4 ± 1,0) мкг/кг/добу та безперервною внутрішньовенною інфузією кетаміну в субнаркотичних дозах 0,1–0,5 мг/кг/добу та середньою дозою (0,26 ± 0,04) мг/кг/добу.

Всі пацієнти всіх груп без виключення отримали для знеболення внутрішньовенний парацетамол в дозі 50 мг/кг/добу. За цією причиною надалі цей аспект дослідження не обговорюється.

Пацієнтам в ранньому післяопераційному періоді (1, 3, 5 доба) визначали периметр розповсюдження мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани. Проекція лінії післяопераційної рани умовно поділялась на два рівних відрізки трьома точками, через які у 16 векторних напрямках, з кутом між ними в 45°, за допомогою набору з 10 каліброваних монофіламентів Вон-Фрея здійснювали тиск на шкіру зі зростаючою силою від 4 г до 300 г. Кожну з 16 визначених точок відзначали кольоровим маркером на шкірі, а з’єднавши їх між собою, отримували дійсний периметр мінімального порогу болю навколо післяопераційної рани, з наступною фотофіксацією. В результаті комп’ютерної обробки фотографій отримували значення площі розповсюдження болю в квадратних сантиметрах. Інтенсивність болю визначали за візуально-аналоговою шкалою. Поріг механічної больової чутливості визначали як найменшу силу тиску, що спричинювала больову реакцію пацієнта (4 бали або більше за поведінковою шкалою оцінки болю Behavioral Pain Scale). Для визначення тяжкості стресорної реакції та тяжкості перебігу запалення визначали вміст кортизолу в крові імуноферментним методом та рівень глікемії глюкозооксидазним методом.

Моніторували показники частоти серцевих скорочень, всіх показників артеріального тиску. Реєстрація параметрів відбувалась в автоматичному режимі за допомогою моніторів «Datascope» та «Novometrix». Дослідження проводились на наступних етапах знеболення: 1-й етап – початок оперативного втручання, 2-й етап – травматичний момент оперативного втручання, 3-й етап – закінчення оперативного втручання, 4-й етап – 6 година після оперативного втручання, 5-й етап – 24 година піcля оперативного втручання, 6-й етап – 48 година піcля оперативного втручання та 7-й етап – 72 година піcля оперативного втручання. За допомогою ультразвукового дослідження визначали ударний об’єму серця і хвилинний об’єм кровообігу, індекс резистентності артеріальних судин. Допплерометрія мезентеріального кровотоку в верхній мезентеріальній артерії та нирковій артеріях проводились без попередньої підготовки хворих, апаратом LOGIQ BOOK–XP, з використанням конвексного датчика 3,5-5,0 МГц, мікроконвексного датчика 4-8 МГц в режимі реального часу з дозованою компресією датчиком черевної стінки. За допомогою катетера Фолея визначали внутрішньочеревний тиск та розраховували величину абдомінального перфузійного тиску. По монітору дихального апарату Hamillton C2 визначали показники дихального комплайнсу та імпедансу дихальних шляхів.

Для визначення вмісту в крові толл-подібних рецепторів 4 типу використовували сендвіч-ферментний імунний аналіз із застосуванням реактивів «Human TLR4 ELISA Kit» (NeoBiolab, CША).

Для проведення морфологічних досліджень використовували зразки шкіри пацієнтів, які бралися в зоні операційної рани в умовах ретельного знеболювання з дозволу пацієнтів та їх батьків. Контрольну групу склали пацієнти (7 пацієнтів) з мало об’ємними новоутвореннями шкіри, які відмовились від проведення будь-якого знеболення, в зв’язку малої травматичністю оперативного втручання. Забраний матеріал фіксувався 10% водним розчином нейтрального формаліну протягом 48 годин, потім він промивався проточною водою, в подальшому проводилось його зневоднення у системі багатоатомних спиртів і заливка в парафін за стандартною схемою. Напівтонкі зрізи товщиною 7–8 мкм забарвлювались гематоксиліном і еозином та сріблились за методом Фута. Під час виконання роботи передбачались заходи із забезпечення безпеки для здоров’я пацієнтів, дотримання їх прав, людської гідності та морально-етичних норм.

В експериментальному дослідженні використано 250 нелінійних щурів з масою 120–220 г. Антифлогогенну дію препаратів вивчали на моделі карагінанового набряку. В якості моделі гіпералгезії також використовували карагеніновий набряк (0,1 мл 1 % р-н). Карагінановий набряк відтворювали субплантарним введенням 0,05 мл 1 % розчину карагінану (Sigma, USA) в праву задню кінцівку тварини. Оцінку тяжкості ексудації провели за результатами порівняльного зважування ампутованих набряклих та інтактних кінцівок. За тестом вокалізації визначали поріг механічної больової чутливості. Тяжкість реакції стресу визначалася за вмістом в крові тварин кортизолу та глюкози. Морфологію шкіри в умовах карагінанового запалення та застосування різних схем знеболювання вивчали після приготування напівтонких зрізів товщиною 7–8 мкм, які забарвлювались гематоксиліном і еозином та сріблились за методом Фута. Виявлення с-Fos-імунореактивних ядер (мічених нейронів) проводили за допомогою стандартної авідин-біотин-пероксидазної методики з використанням поліклональних антитіл кролика проти ядерного білка c-Fos (Ab-5; «Oncogene Research», США) та комерційного набору ABC (PK 4001; «Vector», США). При проведенні експериментального дослідження на окремій групі піддослідних тварин було вивчено антифлогогенну дію парацетамолу.

Результати дослідження оброблено із використанням статистичних критеріїв множинних порівнянь, критерію хі-квадрат Пірсона та за допомогою лінійного та рангового кореляційного аналізу.

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** В моделі карагінанового набряку вивчалися наступні процеси. 1) Антифлогогенна дія потужного опіоїдного анальгетика фентанілу, нестероїдного протизапального препарату парацетамолу із слабким протизапальним ефектом та переважною пригнічуючою дією на активність ЦОГ-2, регіонарної блокади місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом та внутрішньовенного анестетика кетаміну із знеболюючим ефектом та антагонізмом до глутаматних рецепторів. Потужність антифлогогенного ефекту визначали, переважно, за здатністю пригнічувати ексудацію рідини із судин до м’яких тканин шляхом порівняльного визначення маси запаленої та інтактної нижньої кінцівки на тлі карагінановго запалення, для пригнічення активності якого були використані заходи, що згадані вище. Найбільш потужну антифлогогенну дію надавало створення регіонарної анестезії бупівакаїном гідрохлорідом. За силою ефекту цей захід знеболення навіть перевищив ефект парацетамолу, який в умовах запалення, в механізмі якого провідну роль відіграють простагландини, був цілком очікуваним. Знеболення фентанілом і кетаміном не виявило наявності достовірного антифлогогенного ефекту. Пригнічення ексудації, що була викликана карагінаном, при стимуляції опіоїдних та глутаматних рецепторів було незначним.

2) Силу антистресорного ефекту в моделі карагінанового запалення визначали на основі вивчення в крові піддослідних тварин вмісту провідного стресового гормону кортизолу на рівня глікемії. Вивчалися ефективність впливу на ці показники знеболювання фентанілом, кетаміном та регіонарної блокади бупівакаїном. І в цьому тесті найкращий антистресорний ефект надавало застосування бупівакаїну. Концентрація кортизолу в крові піддослідних гризунів, яким забезпечили регіонарну анестезію, виявилася такою, що достовірно не відрізнялася від концентрації кортизолу в крові інтактних тварин. В умовах знеболення фентанілом вміст кортизолу в крові тварин наближався до такого, що відповідав групі контролю, де тяжкість карагінанового запалення цілеспрямовано зменшити не намагалися.Зміни концентрації глюкози в крові тварин цілком відповідали змінам вмісту кортизолу. На тлі регіонарного знеболювання бупівакаїном півень глікемії наближався до рівня глікемії інтактних тварин. А при застосуванні фентанілу рівень глікемії навіть перевищив рівень глікемії в групі створення карагінанового запалення без спроб його лікування.

3) Силу аналгетичного ефекту визначали за виміром порогу механічної больової чутливості. Больовий поріг інтактних тварин було прийнято за 100%. Формування карагінанового запалення значно знижувало величину больового порогу. Найменшим він виявився у тварин із карагінановим набряком, яких не знеболювали.

Проте застосування потужного наркотичного анальгетика фентанілу при закінченні його дії не сприяло ефективному зростанню величини порогу механічної больової чутливості. Використання кетаміну було в зазначеному плані ефективнішим більше, ніж 2 рази. Найбільш потужний аналгетичний ефект створювався на тлі регіонарної блокади місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом. Величина порогу механічної больової чутливості зберігалася на рівні 80% від зазначеного показника інтактних тварин.

4) При морфологічному дослідженні шкіри оцінювалися динаміка розвитку та регресії запалення, розміри зони некрозу та зони перифокального запалення навкруги операційної рани.

Оцінювалися морфологічні зміни шкіри інтактних тварин, піддослідних тварин із карагінановим запаленням, які не отримували знеболюючих заходів, а також зміни шкіри тварин, яких знеболювали фентанілом, кетаміном, та до яких застосовували регіонарну анестезію бупівакаїном гідрохлорідом. Найбільш ефективним виявилося пригнічення морфологічних ознак запалення в умовах проведення регіонарної анестезії.

Відновлення в умовах застосування бупівакаїну гідрохлоріду, також виявилося найшвидшим. Створення регіонарної блокади бупівакаїном гідрохлорідом достовірно сприяло зменшенню розмірів зони некрозу і розмірів зони перифокального запалення, чого не спостерігали при забезпеченні знеболення за допомогою наркотичного анальгетика.

5) Введення розчину карагінану викликало активацію c-fos у нейронах попереково-крижового відділу спинного мозку щурів. Запальна активація нейронів спинного мозку, що створюється на тлі тривалої патологічної больової імпульсації, яка викликана карагінановим запаленням, здатна відповідати за механізм формування гіпералгезії.

За допомогою імуноцитохімічного дослідження виявляли густину активованих нейронів у зрізах спинного мозку.

Знайдено, що в умовах знеболювання фентанілом механізми, що можуть відповідати за патологічне підвищення больової чутливості, значно не пригнічуються.

Натомість використання регіонарного знеболення сприяло значному зменшенню густини активованих нейронів.

Отже за всіма результатами експериментального дослідження, перевагу в плані зменшення ризику утворення після операції синдрому гіпералгезії, мало застосування регіонарної блокади бупівакаїном гідрохлорідом.

Результати морфологічного дослідження шкіри пацієнтів, які піддавалися хірургічним втручанням під комбінованою анестезією із застосуванням різних схем післяопераційного знеболювання показують, що лікарські заходи, які забезпечували провідний компонент знеболювання достовірно впливали на перебіг запальної реакції в області операційної рани, сприяли або, навпаки, не сприяли пришвидшенню її загоєння.

Якщо в умовах контролю розміри зони некрозу становили (3,2 ± 0,5) мм, та в умовах знеболювання за допомогою фентанілу ці розміри сягнули (3,6 ± 0,7) мм.

Якщо в групі контролю розміри зони перифокального запалення коливалися в межах (7,7 ± 0,8) мм, то на тлі фентанілового знеболення зазначена зона становила (9,7 ± 0,8) мм.

Отже застосування опіоїдного анальгетика фентанілу не сприяло зменшенню тяжкості запальної реакції в зоні операційної рани.

Навпаки, як можна спостерігати, розміри зони некрозу та перифокального запалення виявилися навіть недостовірно більшими за ті, що констатували при дослідженні пацієнтів контрольної групи.

Знеболення із застосуванням кетаміну призводило до достовірного зменшення тканинного пошкодження. Зона некрозу при знеболенні кетаміном виявилася майже в 1,5 рази меншою, ніж в групі контролю.

Її розміри сягали всього (2,1 ± 0,1) мм. Достовірно меншими, ніж в контрольній групі, в умовах кетамінового знеболення були й розміри зони перифокального запалення.

Зона перифокального запалення на тлі застосування кетаміну виявилася більш, ніж в 2 рази меншою за ту, що мала місце в пацієнтів контрольної групи та становила (4,3 ± 0,2) мм. Найбільш потужний антифлогогенний ефект спостерігали при застосуванні методів регіонарного знеболювання за допомогою місцевого анестетика бупівакаїну гідрохлоріду. При знеболенні бупівакаїном гідрохлорідом спостерігалося скорочення зони некрозу до (1,1 ± 0,02) мм, а зони перифокального запалення до (2,0 ± 0,1) мм (таблиця1).

*Таблиця 1*

**Механічний поріг больової чутливості у щурів на тлі введення досліджуваних препаратів, M±σ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Групи тварин (n = 50)** | **Механічний поріг больової чутливості, г** |
| Інтактні тварини | 100,0 ± 9,8\* |
| Контроль карагінан (без лікування) | 8,9 ± 1,8\*● |
| Фентаніл | 10,1 ± 2,8\* |
| Бупівакаїн гідрохлорід | 80,9 ± 4,4\*● |
| Кетамін | 26,8 ± 10,1\*● |

Примітка до таблиці 1. Знаком \* позначено наявність статистичної вірогідної (р < 0,05) відмінності відносно інтактних тварин; ●– статистичної відмінності (р < 0,05) відносно контролю без лікування.

Порівнюючи результати зазначеного дослідження з даними, що були отримані в експерименті, можна з повною впевненістю констатувати, що динаміка морфологічних змін шкіри в умовах застосування різних заходів знеболювання у піддослідних тварин та у оперованих хворих цілком співпадала.

Було виявлено, що як в експериментальному, так і в клінічному дослідженні знеболювання опіоїдами не сприяло пригніченню запальної реакції в області пошкодження, позитивно не впливало на зменшення зони некрозу та перифокального запалення, та не прискорювало загоєння рани.

Це є серйозним підгрунтям для тривалого збереження патологічної ноцицептивної імпульсації, збереження інтенсивності больового синдрому та ризику утворення патологічної активації нейронів спинного мозку.

Завдяки цим механізмам може формуватися надмірна больова чутливість, виникати розладнання функції вегетативної нервової системи.

Отже перебіг післяопераційного періоду може ставати некомфортним, погіршуватися емоційний стан пацієнтів, зростати час відновлення хворих після оперативного втручання. В умовах кетамінового знеболювання тяжкість ознак запальної реакції в області операційної рани суттєво зменшувалася. Скорочувалися розміри зони некрозу і зони перифокального запалення. Пришвидшувалося загоєння рани. Повноцінний рубець утворювався майже без запальних змін і розладів мікроциркуляції. Найкращі результати було отримано в умовах створення регіонарної блокади місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом. Ефективним виявилося його застосування як в схемі епідуральної блокади, так і при формуванні ТАР-блоку. Розміри зони некрозу і зони перифокального запалення, як у піддослідних тварин, так і в пацієнтів, на тлі блокування проведення нервових імпульсів бупівакаїном гідрохлорідом були найменшими. Операційна рана швидко загоювалася. При статистичному аналізі виявлено, що на фоні бупівакаїнової блокади спостерігалися достовірно менші розміри зони ураження тканин в порівнянні із контрольними дослідженнями, а також з результатами застосування фентанілу та кетаміну. Результати морфологічного дослідження внесено до (таблиці 2).

*Таблиця* 2

**Морфометричні показники змін розмірів зони ушкодження тканин залежно від різних схем знеболення на 3-тю добу, (M±σ)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Розміри зони тканинного ушкодження** | **Група знеболення** | | | |
| **контроль**  **(нетравматичне**  **втручання)** | **Фентаніл** | **кетамін** | **Бупівакаїн**  **гідрохлорід** |
| Зона  некрозу тканин,  мм | 3,2 ± 0,5 | 3,6 ± 0,7 | 2,1 ± 0,1\* | 1,1 ± 0,02\* |
| Зона  перифокального запалення, мм | 7,7 ± 0,8 | 9,7 ± 0,8 | 4,3 ± 0,2\* | 2,0 ± 0,1\* |

Примітка: \* p < 0,05 при порівнянні з групою інфузії фентанілу.

За допомогою оригінальної методики було визначено площу зони підвищеної больової чутливості та точно визначено поріг больової чутливості у хірургічних хворих після операції, до яких були застосовані різні схеми тривалого знеболювання. Вивчалися та відстежувалася динаміка зазначених показників у умовах: 1)тривалої інфузії фентанілу;2) тривалого додавання до фентанілу внутрішньовенного анестетика кетаміну з аналгетичною активністю в субнаркотичних дозировках; 3) тривалого застосування разом із фентанілом епідуральної блокади місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом в дозах для забезпечення ефекту аналгезії;4) тривалого застосування разом із фентанілом регіонарного ТАР-блоку місцевим анестетиком бупівакаїном гідрохлорідом в дозах для забезпечення ефекту аналгезії.

Визначено ефект знеболювання за візуально-аналоговою шкалою та шкалою больової поведінки для чіткої констатації потрібного рівня знеболювання. Розраховано дози фентанілу в мкг/кг/добу, які були потрібні для знеболення хворих в кожній групі дослідження та простежена динаміка в зменшенні потреби в застосуванні наркотичного анальгетика. В якості групи порівняння було взято показники хворих, в яких знеболювання забезпечувалося виключно тривалим введенням фентанілу через інфузомат.

Для проведення вимірів обирався час, коли введення всіх заходів для знеболювання припинялося, і тільки тоді визначалися величина больового порогу та площа підвищеної больової активності. Результати показано в ( таблиці 3).

*Таблиця 3*

**Величина порогу механічної больової чутливості та площа зони підвищеної больової чутливості у дітей в ранньому післяопераційному періоді (M ± σ)в залежності від схеми знеболювання**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показники** | **Етап дослідження** | | | | |
| **1-й етап** | | **2-й етап** | **3-й етап** | **4-й етап** |
| **група в/в фентанілу 10–15 мкг/кг/добу, n = 109** | | | | | |
| Механічний больовий поріг, (г/мм2) | 197,1±20,4 | | 182,4±14,2 | 174,2±16,4 | 178,3±14,2 |
| Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, (см2) |  | | 126,8±14,0 | 130,2±12,6 | 128,4±16,1 |
| **група кетаміну, n = 65** | | | | | |
| Механічний больовий поріг, (г/мм2) | 194,1±20,4 | | 221,5±14,8 | 216,5±15,7 | 218,2±15,2 |
| Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, (см2) |  | | 101,4±12,1\* | 103,2 ±13,0\* | 99,0 ±16,1\* |
| **група тривалого епідурального знеболювання (бупівакаїн гідрохлорід), n = 58** | | | | | |
| Механічний больовий поріг, (г/мм2) | 196,1 ± 20,4 | | 226,4 ± 22,2\* | 288,2 ± 14,4\* | 287,4 ± 12,2\* |
| Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, (см2) |  | | 99,4 ± 11,4\* | 102,2 ± 13,2\* | 99,9 ± 15,8\* |
| **група ТАР-блоку (бупівакаїн гідрохлорід), n = 62** | | | | | |
| Механічний больовий поріг, (г/мм2) | 196,1±20,4 | 226,4±22,2\* | | 288,2±14,4\* | 287,4±12,2\* |
| Площа зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани, (см2) |  | 98,6 ±12,4\* | | 103,2 ±13,0\* | 99,0 ±16,1\* |

Примітка. \* позначено достовірність при порівнянні з групою фентанілу.

Додавання до схеми знеболювання інших лікувальних заходів сприяло зменшенню потреби в наркотичних анальгетиках для знеболювання, і таким чином доза фентанілу у пацієнтів кожної групи зменшувалася.

Виявлено, що додавання до фентанілу внутрішньовенного анестетика кетаміну в субнаркотичних дозировках достовірно сприяло зростанню величини порогу механічної больової чутливості навколо рани після операції та прискорювало скорочення розмірів зони підвищення больової чутливості.

Аналогічні зміни було виявлено й у хворих інших груп, які отримували різні варіанти знеболювання за допомогою бупівакаїну гідрохлоріду.

Під впливом включення до схеми мультимодальної аналгезії як епідуральної блокади так і ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлорідом у хворих спостерігали достовірне зростання величини порогу механічної больової чутливості та скорочення розмірів зони післяопераційної гіпералгезії.

При порівнянні з групою фентанілу всі знайдені відмінності виявилися достовірними.

Розраховано значення коефіцієнтів лінійної кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена між показниками швидкості введення фентанілу (мкг/кг/добу) та силою натискання, що викликала появу болю для хворих кожної групи. Увагу привернув той факт, що при всіх варіантах знеболення було знайдено одні й ті ж самі значення коефіцієнтів лінійної та рангової кореляції між дозою фентанілу, потрібною для забезпечення ефективного знеболювання та силою механічного подразника, що викликала біль в тесті ВонФрея. Наприкінці розділу ми об’єднаємо результати всіх цих розрахунків в групах, що вивчалися, в єдину картину.

В усіх випадках значення коефіцієнту кореляції Пірсона наближалося до 0,7. Значення коефіцієнту кореляції Спірмена було декілька вищим, та коливалося в межах 0,73-0,74. Цей факт демонструє, що залежність між потребою в фентанілі та величиною больового порогу в усіх групах хворих мала лінійний характер та була однаковою!

Тобто компоненти мультимодального знеболювання спрацьовували незалежно один від одного та всі їх ефекти складалися!При всіх різновидах знеболювання зберігалася одна й та ж сама залежність між інтенсивністю болю та потребою в фентанілі. Просто інші компоненти мультимодального знеболювання мали різну потужність, і тим самим по різному сприяли зменшенню потреби в застосуванні опіоїдних анальгетиків.

Компоненти мультимодального знеболювання, дію яких було вивчено в нашому дослідженні, в основному, розрізнялися за потужністю антифлогогенної активності. Ми вважаємо, що саме протизапальний ефект визначав інтенсивність проявів болю після операції, зміни порогу больової чутливості, площі зони больової чутливості та інші показники якості анестезіологічного забезпечення.

На першому етапі дослідження було виявлено, що рівень TLR-4 в плазмі крові до операції в групах, що вивчалися, статистично не розрізнявся. Групи хворих піддавалися рівноцінним за травматичністю хірургічним втручанням. Не було такого, щоб до одної групи, наприклад, було включено пацієнтів, яким виконувалася широка лапаротомія, а в інші групи було включено хворих, яким виконувалися лапароскопічні втручання. Групи пацієнтів були цілком рівноцінними за середнім ступенем анестезіологічного ризику.

Наступний етап дослідження приходився не на наступну добу після хірургічного втручання, а тоді, коли на результати в більшому ступені мали вплинути особливості післяопераційного знеболювання.

На 3 добу після операції у всіх хворих в усіх групах дослідження вміст TLR-4 в плазмі крові достовірно зростав. Найбільшим це зростання виявилося в тих хворих, які отримували для знеболення постійну інфузію фентанілу. Зважаючи на те, що після відкриття TLR, провідна їх роль віддавалася участі в імунологічних механізмах, цілком можна очікувати, що інтенсивність TLR-4 експресії мало бути зумовлена, в першу чергу, інтенсивністю запальної реакції. Ця думка підтверджується всіма нашими попередніми дослідженнями. Різницю у вмісті TLR-4 в плазмі крові хворих при порівнянні групи фентанілу і групи ТАР-блоку, демонструє рис.1.

Рисунок 1 – Діаграма, що відбиває динаміку рівня TLR-4 в крові у пацієнтів в залежності від терміну розвитку гіпералгезії та типу знеболення.

В нашому дослідженні було виявлено, що застосування високих доз фентанілу асоціювалося із зниженим порогом больової чутливості. Проте ми не спостерігали відсутності знеболюючого ефекту фентанілу в жодного з наших пацієнтів. Результати дослідження цілком та логічно відповідають наступній схемі розвитку подій. Більша інтенсивність запалення викликає й відповідне більше зниження порогу больової чутливості. В результаті потреба в застосуванні опіоїдів зростає. Пригнічення запальної реакції забезпечує відновлення величини порогу больової чутливості майже до фізіологічного, і тоді потреба в застосуванні опіоїдів зменшується. Вміст в крові TLR-4 також віддзеркалює ні що інше, як ступінь тяжкості реакції запалення у відповідь на операційну травму, а отже, він швидше нормалізується при застосуванні лікарських заходів, що надають потужної протизапальної дії. Застосування субнаркотичних доз кетаміну в нашому дослідженні незначно зменшувало прояви синдрому гіпералгезіі. Натомість застосування методів регіонарної та нейроаксилярної аналгезії значно зменшувало прояви зазначеного синдрому. Вміст в плазмі крові TLR-4 та його зміни під впливом різних схем знеболювання цілком відповідали основній концепції нашої роботи. Тривале спостереження та дослідження у дітей після хірургічних втручань показали, що при знеболенні шляхом мультимодальної аналгезії методом постійної інфузії фентанілу та проведенням нейроаксилярної аналгезії методом епідуральної аналгезії призводить для покращення знеболення у дітей в післяопераційному періоді. Використання комбінованої епідуральної аналгезії шляхом постійної інфузії місцевого анестетика в дозах для забезпечення аналгезії дозволило зменшити максимальну дозу фентанілу для знеболення до 3 мкг/кг/добу. Середня доза склала (2,7 ± 1,1) мкг/кг/добу (р < 0,05). Середня сума балів, яка характеризувала інтенсивність больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження по візуально-аналоговій шкалі у хворих групи з використанням комбінованої епідуральної аналгезії шляхом постійної інфузії місцевого анестетика була вірогідно меншою –в 2,1 рази (на 78 %) або (2,4 ± 0,8) балів порівняно з (4,4 ± 1,2) балів (р < 0,05) відповідних значень в групі постійної інфузії фентанілу (дивіться рисунок 7.4). Достовірну розбіжність констатовано через 24 години після закінчення операції. Примітним є те, що крива оцінки інтенсивності болю за ВАШ повністю повторювала зазначену криву, яку було отримано при дослідження хворих, які знеболювалися фентанілом та кетаміном. Динаміку порівняльної оцінки інтенсивності болю за ВАШ у дітей, яких знеболювали фентанілом, та тих, кому проводили тривале епідуральне знеболення, віддзеркалює рис.2.

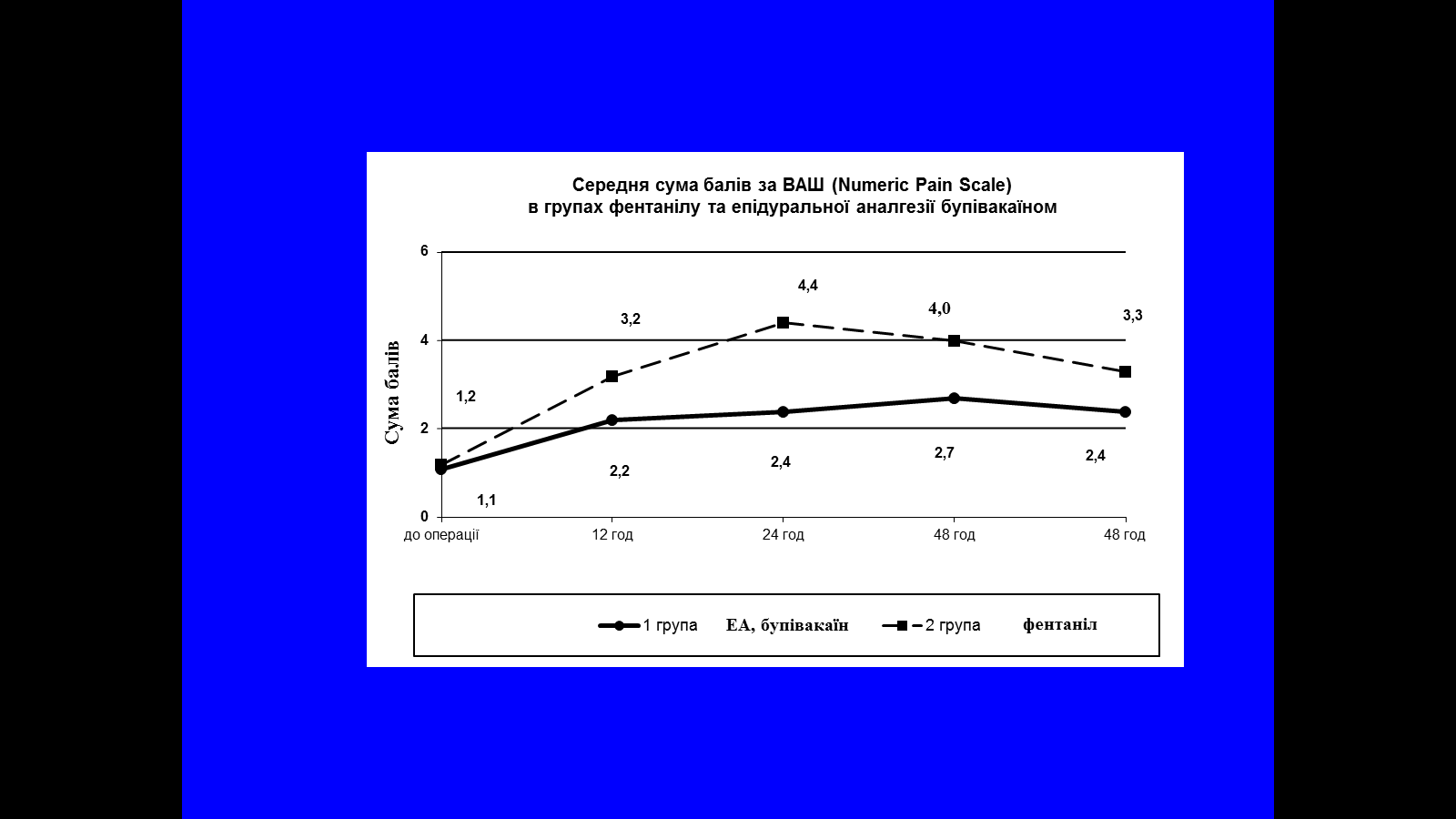


Рисунок 2 – Середня сума балів по ВАШ при порівнянні знеболення в групі комбінованої епідуральної аналгезії шляхом постійної інфузії місцевого анестетика бупівакаїну гідрохлорід та постійної інфузії фентанілу.

Середній рівень кортизолу в сироватці крові після оперативного втручання, який в тому числі характеризує тяжкість реакції стресу та проявів інтенсивності больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах після закінчення операції у хворих групи з використанням комбінованої епідуральної аналгезії шляхом постійної інфузії місцевого анестетика був вірогідно меншим, ніж у пацієнтів, які знеболювалися тільки фентанілом. Наприклад, через 6 годин після операції рівень кортизолу в групі фентанілу становив (14,4 ± 1,2) мкг/дл, тоді як при проведенні додаткового епідурального знеболювання він сягнув лише (8,4 ± 1,3) мкг/дл, що є в 1,71 рази менше ніж при використанні виключно фентанілу. При порівнянні виявлено достовірну розбіжність з р < 0,05. Отже прояви післяопераційної стресової реакції у пацієнтів, яким забезпечувався компонент епідурального знеболення були меншими, ніж у тих хворих, яких знеболювали за допомогою тільки наркотичних анальгетиків. Цей факт підкреслює доцільність використання мультимодального знеболювання в практиці дитячої анестезіології у онкологічних хворих. Середня доза фентанілу для ефективного знеболювання в умовах ТАР-блоку становила (2,3 ± 0,9) мкг/кг/добу, що достовірно менше, ніж при використанні виключно фентанілу (р < 0,05). Середня сума балів, яка характеризувала інтенсивність больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді, на всіх етапах дослідження за ВАШ у хворих групи з проведенням регіональної аналгезії методом ТАР-блоку шляхом постійної інфузії місцевого анестетика була вірогідно меншою –у 2,1 рази (на 81 %) або порівняно (1,9 ± 0,4) бали проти (4,5 ± 1,2) бали (р < 0,05) відповідних значень в групі постійної інфузії фентанілу. Середній рівень кортизолу в плазмі крові після оперативного втручання, який в тому числі характеризує стресові прояви інтенсивності больового синдрому, в ранньому післяопераційному періоді на всіх етапах дослідження у хворих групи мультимодального знеболювання методом регіональної анестезії із застосуванням ТАР-блоку, був вірогідно меншим (наприклад,через 6 годин після закінчення операції в 2 рази) відповідних значень в групі постійної інфузії фентанілу. Якщо вміст кортизолу в цей час у хворих групи фентанілу становив (14,4 ± 1,2) мкг/дл, то в групі ТАР-блоку сягав лише (7,2 ± 1,2) мкг/дл (р < 0,05). Це показано нарис.3.



Рисунок 3 – Зміни рівня кортизолу в крові в групах фентанілу та ТАР-блоку.

Останнім часом зростає інтерес до регулювання стану спланхнічного кровообігу. Припускаються значні можливості оптимізації стану спланхнічного кровотоку для моделювання механізмів напруженості імунної відповіді у хворих із проявами в організмі синдрому системної запальної відповіді. Періопераційна гіпоперфузія та порушена оксигенація кишки є основними факторами, що сприяють виникненню дисфункції органа.

Спланхнічна гіпоперфузія може бути спричинена неадекватною анестезією або посиленням тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Симпатична нервова імпульсація зростає у відповідь на хірургічне маніпулювання, стрес і біль.

Крім того, гіповолемія та ендотоксикоз є основними факторами, що сприяють зниженню кишкового кровообігу. Застосування опіоїдів у високих дозах, як добре відомо, пригнічує кишкову перистальтику, а отже через зниження функціональної активності зменшує спланхнічний кровообіг.

Регіонарні методи знеболювання повинні активно використовуватися при проведенні хірургічних втручань на органах черевної порожнини та позачеревного простору.

Дослідження виявило високий індекс резистентності в групі постійної інфузії фентанілу (0,98 ± 0,02) та (0,92 ± 0,05).

В групі мультимодальної аналгезії з використанням ТАР-блоку індекс резистентності становив (0,62 ± 0,04) та (0,60 ± 0,02) (при нормі 0,6–0,8) (р <0,05), що патогенетично віддзеркалює істотне зменшення тонусу резистивних мезентеріальних артеріальних судин на фоні регіонарної анестезії.

Така сама тенденція спостерігалась при дослідженні ВЧТ. Якщо в групі постійної інфузії фентанілу ВЧТ перевищував норму і його величина відповідала наявності внутрішньочеревної гіпертензії першого ступеня тяжкості (14,98 ± 4,02) мм рт. ст., то при застосуванні мультимодального знеболювання із створенням ТАР-блоку ВЧТ від початку й до кінця обстеження становив в середньому лише (4,82 ± 1,9) мм рт ст. (р < 0,05).

При розрахунку на основі величин середнього АТ та ВЧТ показників АПТ в цих групах дослідження було знайдено, що при створенні ТАР-блоку спостерігалися достовірно більші показники АПТ, ніж при використанні виключно фентанілу.

Якщо в групі фентанілу показник АПТ дорівнював в середньому (52,6 ± 6,8) мм рт. ст., то при комбінованому знеболенні з утворенням ТАР-блоку АПТ становив (62,4 ± 2,8) мм рт. ст. (р < 0,05).

Отже спланхнічна органна перфузія в умовах ТАР-блоку була більш ефективною за ту, що мала місце при використанні з метою знеболювання виключно опіоїдів.

Цей факт має істотно впливати на подальше відновлення моторики кишківника після операції.

Адже прискорення відновлення функцій шлунково-кишкового тракту асоційоване із зменшенням патологічних втрат рідини, зменшенням кількості спостереження нудоти й блювання, больових відчуттів, що зумовлені наявністю парезу кишківника, можливістю більш раннього застосування ентерального введення рідини до організму, створенням комфорту, скороченням строків відновлення хворих після хірургічних втручань. Зміни показників ВЧТ, АПТ та результати ультразвукового дослідження внесено до таблиці 4.

*Таблиця 4*

**Зміни показників абдомінального кровотоку та внутрішньочеревного тиску на етапах дослідження (M ± σ)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Етап дослідження | | | | | | |
| 1-й етап | 2-й етап | | 3-й етап | | 4-й етап | 5-й етап |
| інфузія фентанілу + ТАР-блок, n = 62 | | | | | | | |
| ВЧТ | 11,7 ±2,2 | 4,4±2,1\* | | 4,9±2,2\* | | 3,4±1,9\* | 4,2±2,2\* |
| АПТ | 69,4±4,4 | 70,2±4,0\* | | 73,0±1,8\* | | 73,4±4,1\* | 74,4±2,4\* |
| IR  (a.mes.sup.) | 0,64 ± 0,04 | 0,60 ± 0,03\* | | 0,60 ± 0,02\* | | 0,64 ± 0,07\* | 0,62 ± 0,04\* |
| IR  (a.ren.dex.) | 0,66 ± 0,04 | 0,64 ± 0,04\* | | 0,60 ± 0,04\* | | 0,64 ± 0,05\* | 0,63 ± 0,08\* |
| IR  (a.renal.sin) | 0,70 ± 0,08 | 0,64 ± 0,04\* | | 0,62 ± 0,02\* | | 0,68 ± 0,07\* | 0,64 ± 0,04\* |
| інфузія фентанілу 10-15 мкг/кг/добу, n = 109 | | | | | | | |
| ВЧТ | 14,9±2,2 | | 14,4±4,1 | | 14,9±2,0 | 15,0±1,8\* | 11,2±2,6\* |
| АПТ | 60,8±4,4 | | 55,5±3,2\* | | 52,2±2,6\* | 52,4±6,0\* | 58,4±4,8\* |
| IR  (a.mes.sup.) | 0,79 ± 0,02 | | 0,94 ± 0,02\* | | 0,90 ± 0,04\* | 0,98 ± 0,07\* | 0,92 ± 0,03\* |
| IR  (a.renal.dex. | 0,70 ± 0,04 | | 0,97 ± 0,03\* | | 0,96 ± 0,08\* | 0,99 ± 0,03\* | 0,93 ± 0,09\* |
| IR  (a.renal.sin) | 0,78 ± 0,02 | | 0,91 ± 0,03\* | | 0,94 ± 0,04\* | 0,98 ± 0,02\* | 0,89 ± 0,02\* |

Примітка: Значком\* позначено наявність достовірних відмін із p < 0,05 при порівнянні ефектів знеболення в групі постійної інфузії фентанілу та групи мультимодального знеболювання із створенням ТАР-блоку. Показники ВЧТ та АПТ представлено в мм ртутного стовпчика.

Дослідження показників респіраторного комплайнсу в умовах ШВЛ показало,  що в умовах застосування комбінованої ЕА спостерігалася його краща динаміка, ніж в групі пацієнтів, яким для знеболювання використовували виключно постійну інфузію фентанілу. Показник динамічного комплайнсу в умовах ЕА виявився достовірно більшим під час хірургічного втручання, через 24 години після закінчення операції, а згодом також через 48 годин і через 72 години після її закінчення. Лікарям анестезіологам є давно відомим той факт, що застосування фентанілу може сприяти виникненню компонента нейром’язової дихальної недостатності за рахунок утворення ригідності дихальних м’язів грудної стінки. Цей аспект здатний істотно впливати й на показник суто респіраторного комплайнсу. Адже для ефективного роздування легень в таких умовах може знадобитися створення відповідно більшого тиску в дихальних шляхах. Разом з цим має зростати опір дихальних шляхів. Цей факт також демонструють результати нашого дослідження. Якщо на тлі застосування виключно фентанілу Rpk під час операційного втручання становив (401,0 ± 9,0) cm Н2O/L/kg, то при створенні компонента епідуральної аналгезії зазначений показник опору дихальних шляхів під час створення в них максимального тиску становив (206,0 ± 9,0) cm Н2O/L/kg (p< 0,05). Отже схема знеболювання істотно впливає на механіку дихання. На фоні застосування фентанілу у високих дозах може виникати проблема зростання енергетичної ціни дихання. Зниження потреби в фентанілі вирішує зазначену проблему. В цей частині дослідження зменшення потреби в опіоїдах реалізоване через створення епідуральної аналгезії місцевим анестетиком. Результати порівняльного вивчення показників дихального комплайнсу в зазначених групах дослідження представлено в таблиці 5.

*Таблиця 5*

**Зміни респіраторних показників на різних етапах знеболення (M ± σ)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показник** | **До операції** | **Під час операції** | **24 г п/о**  **періоду** | **48 г п/о**  **періоду** | **72 г п/о періоду** |
| інфузія фентанілу 10-15 мкг/кг/добу, n = 24 | | | | | |
| C dyn  (ml/cm H2O) | 3,81 ± 0,2 | 1,12 ± 0,1\* | 1,38 ± 0,3\* | 2,23 ± 0,1\* | 4,01 ± 0,2 |
| C dyn/kg(ml/cm H2O/kg) | 1,06 ± 0,1 | 0,87 ± 0,2 | 0,96 ± 0,1 | 0,98 ± 0,1 | 1,04 ± 0,1 |
| C20/C | 3,26 ± 0,1 | 2,24 ± 0,8\* | 2,44 ± 0,7\* | 2,87 ± 1,3\* | 3,42 ± 0,9 |
| Rpk  (cm Н2O/L/kg) | 189,0 ± 9,1 | 401,0 ± 9,0\* | 280,0 ± 9,1\* | 202,0 ± 7,4 | 198,0 ± 8,0 |
| PIP  (cm H2O) | 12,4 ± 1,8 | 14,6 ± 2,4\* | 21,2 ± 2,2\* | 18,6 ± 1,9 | 14,0 ± 2,0 |
| PEEP  (cm H2O) | 3,0 ± 0,06 | 5,2 ± 0,04\* | 4,9 ± 0,08 | 5,0 ± 0,08\* | 2,4 ± 0,08 |
| Інфузія фентанілу + епідуральна аналгезія бупівакаїном гідрохлорідом, n = 32 | | | | | |
| C dyn  (ml/cm H2O) | 4,01 ± 0,1 | 4,06 ± 0,2 | 4,08 ± 0,2 | 4,04 ± 0,3 | 4,09 ± 0,2 |
| C dyn/kg(ml/cm H2O/kg) | 1,12 ± 0,3 | 1,09 ± 0,4 | 1,08 ± 0,2 | 1,08 ± 0,4 | 1,14 ± 0,6 |
| C20/C | 3,64 ± 0,6 | 3,48 ± 0,8 | 3,64 ± 0,4 | 3,97 ± 1,0 | 3,62 ± 0,8 |
| Rpk  (cm Н2O/L/kg) | 204,0 ± 9,6 | 206,0 ± 9,0 | 208,0 ± 9,1 | 210,0 ± 8,2 | 208,8 ± 7,1 |
| PIP  (cm H2O) | 11,8 ± 2,0 | 12,0 ± 1,9 | 12,1 ± 2,1 | 13,0 ± 2,0 | 13,0 ± 2,1 |
| PEEP  (cm H2O) | 3,0 ± 0,06 | 2,4 ± 0,02 | 2,8 ± 0,05 | 2,1 ± 0,04 | 2,8 ± 0,08 |

Примітка: Значком \* позначено наявність достовірних відмін із p< 0,05 при порівнянні знеболення в групі постійної інфузії фентанілу та в групі із додаванням епідурального введення місцевого анестетика бупівакаїну гідрохлорід.

C dyn – динамічний комплайнс;

C20 – комплайнс при швидкості вентиляції 20 мл за секунду;

C dyn/kg(ml/cm H2O/kg) – питомий комплайнс;

Rpk – опір дихальних шляхів (resistance) на фоні створення найвищого (пікового) тиску в дихальних шляхах;

PIP – positive inspiratory pressure – позитивний тиск на вдиху;

PEEP – positive end expiratory pressure – позитивний тиск наприкінці видиху.

**ВИСНОВКИ**

1. На сучасному етапі в Україні щорічно біля 40 000 онкологічних хворих потребують паліативного лікування, яке має включати потужну знеболюючу терапію. Найбільш спроможною концепцією формування стійкого больового синдрому із виникненням підвищеної больової чутливості в теперішній час є існування вогнища запалення, яке сприяє тривалій аферентації та утворенню вогнищ патологічного збудження та імпульсації в центральній нервовій системі. Ефективне усунення больового синдрому має досягатися шляхом використання методів мультимодального знеболювання, кожний з компонентів якого найкращим чином впливає на відповідну ланку патогенезу розвитку болю. У дисертаційній роботі представлено вирішення актуальної проблеми сучасної анестезіології та інтенсивної терапії - розроблено стратегію післяопераційного знеболення у дітей з онкологічною патологією, шляхом впровадження та використання нових методів мультимодальної аналгезії на підставі уточнення механізмів формування розвитку синдрому післяопераційної гіпералгезії.

2. На основі аналізу наукових даних показано, що неадекватна та неефективна аналгезія в ранній післяопераційний період у дітей наявна у 30-50 %, при цьому найближчий післянаркозний період розглядається як слабка ланка анестезіологічного забезпечення. Больовий синдром в ранньому післяопераційному періоді у дітей є актуальною проблемою клінічної хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії. В літературі, присвяченій знеболенню в післяопераційний період, існують дані, що від 33 до 75 % пацієнтів, які перенесли планові та екстрені хірургічні втручання, страждають від післяопераційного болю, а розвиток хронічного больового синдрому зустрічається від 12 до 75 % в залежності від типу оперативного втручання.

3. На експериментальної моделі доказано, що застосування для знеболювання фентанілу та кетаміну не сприяло достовірному зменшенню флогогенної активності, і маса кінцівок коливалася в межах (1120,2 ± 21,5) мг та (1085,7 ± 18,4) мг відповідно, натомість в умовах регіонарного знеболювання бупівакаїном гілрохлорідом мало місце достовірне зменшення маси набряклої кінцівки до (801,2 ± 17,1) мг (р<0,05). Знеболювання фентанілом не призводило до зменшення ушкоджень: зона некрозу становила (1,5 ± 0,4) мм, а зона перифокального запалення (3,5 ± 0,8) мм, тоді як в умовах використання кетаміну розміри зазначених зон достовірно зменшувались до (0,09 ± 0,01) мм та (2,5 ± 0,3) мм, а при знеболенні бупівакаїном гідрохлорідом достовірно скорочувалися до (0,01 ± 0,005) мм та (1,5 ± 0,1) мм (р<0,05).

4. В експерименті доказано, що використання фентанілу не приводило до достовірного збільшенню порогу больової чутливості: (10,1 ± 2,8) г (р>0,05), в той час як використання кетаміну сприяло достовірному зростанню порогу до (26,8 ± 10,1) г, а застосування бупівакаїну гідрохлорід приводило до достовірного збільшення порогу до (80,9 ± 4,4) г (р<0,05), що достовірно свідчить про прояву потужного антифлогогенного та знеболювального ефектів препарату.

5. На експериментальної моделі гіпералгезії показано, що методи регіонарного знеболення сприяють зменшенню тяжкості нейрогуморальних стресорних механізмів. Знеболення фентанілом не забезпечувало зменшення тяжкості стресу: вміст кортизолу становив (254,4 ± 4,04) нг/мл, а рівень глікемії достовірно зростав до (8,6 ± 1,18) ммоль/л. При знеболенні кетаміном мало місце достовірне зменшення вмісту кортизолу в порівнянні з контрольною групою (р<0,05) до (189,8 ± 8,1) нг/мл, а рівень глікемії становив (6,53 ± 1,54) ммоль/л. Найбільш потужного антистресорного ефекту надавало знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом, в умовах якого спостерігалося достовірне в порівнянні з контролем зменшення вмісту кортизолу в крові до (121,3 ± 6,54) нг/мл (р<0,05), а рівень глікемії становив (5,82 ± 1,32) ммоль/л.

6. В еспіременті на моделі карагінанового запалення було виявлено ознаки значної активації продукції c-fos протеїну в нейронах попереково-крижового відділу спинного мозку піддослідних щурів. При знеболювання фентанілом в шарах V/VI та шарі VIІ відзначали найвищу активацію клітин серед всіх шарів спинного мозку в усіх експериментальних груп тварин: 62,7 ± 7,2 та 54,9 ± 5,3 с-Fos-імунореактивних нейрони з іпсилатеральної сторони, а також 40,2 ± 4,4 і 31,5 ± 3,6 мічених нейрони з контрлатеральної сторони відповідно (р<0,05). Ці показники активності достовірно перевищували відповідні параметри в інших досліджуваних групах, що може свідчити про потенціацію впливу фентанілу на чутливі ланки рефлекторних дуг при карагінан-викликаному гострому запаленні, особливо на рівні спинного мозку.

7. Методи регіонарного знеболення у людини сприяють зменшенню зони запалення і некрозу в області операційної рани. В контрольному дослідженні у людини в умовах нетравматичного хірургічного втручання розміри зони перифокального запалення становили (7,7 ± 0,8) мм. При знеболюванні фентанілом розміри зони перифокального запалення сягали (9,7 ± 0,8) мм, що достовірно не відрізнялося від контролю (р>0,05). Знеболювання кетаміном призводило до достовірного зменшення розмірів зони перифокального запалення до (4,3 ± 0,2) мм (р<0,05), а використання регіонарного знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом достовірному зменшенню розмірів зони перифокального запалення до (2,0 ± 0,1) мм (р<0,05).

8. На розробленої моделі визначення площі гіпералгезії доведено, що при знеболюванні виключно фентанілом величина порогу механічної больової чутливості у пацієнтів становила (174,2±16,4) г/мм2, а площа зони гіпералгезії навколо рани (130,2 ±12,6) см2. При додаванні кетаміну величина порогу механічної больової чутливості недостовірно зростала до (216,5±15,7)  г/мм2, площа гіпералгезії навколо рани достовірно зменшувалася до (103,2±13,0) см2 (р<0,05). В ти ж самі строки при проведенні епідурального знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом величина порогу механічної больової чутливості становила (288,2±14,4) г/мм2, що достовірно (р<0,05) більше, ніж при знеболюванні виключно фентанілом. При цьому площа гіпералгезії достовірно зменшувалася до (102,2±13,2) см2 (р<0,05). В умовах створення ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлорідом зазначені показники співпадали з тим, що спостерігалося при епідуральному знеболенні: величина порогу механічної больової чутливості сягнула (288,2±14,4) г/мм2, а площа гіпералгезії навколо рани зменшилася до (103,2±13,0) см2, що в обох випадках достовірно краще (р<0,05), ніж в умовах знеболення виключно фентанілом.

9. Регіонарне знеболення сприяє зменшенню тяжкості запалення та обмеженню інтенсивності болю у пацієнтів через пригнічення експресії TLR-4. Максимальний їх вміст в крові прооперованих хворих сягнув (14,2±2,4) нг/мл, в той час, як при додаванні кетаміну максимальний вміст в крові TLR-4 становив (11,4±2,2) нг/мл, що було достовірно менше в порівнянні з групою знеболення виключно фентанілом (р<0,05). Більш потужного протизапального ефекту надавало проведення тривалого епідурального знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом, при якому максимальний вміст TLR-4 в крові хворих дорівнював (8,76 ± 2,04) нг/мл, що достовірно менше, ніж в групі фентанілу (р<0,05). Найменшим максимальний вміст TLR-4 в крові виявився при створенні тривалого ТАР-блоку бупівакаїном гідрохлорідом: (7,88 ± 1,81) нг/мл, що достовірно менше, ніж при знеболюванні фентанілом і кетаміном (р<0,05).

10. При вивченні вмісту в крові хворих кортизолу встановлено, що максимальна його концентрація констатувалася через 6 годин після закінчення хірургічного втручання. Найвищим вміст кортизолу в крові виявився при забезпеченні знеболювання виключно фентанілом в дозі 10-15 мкг/кг/добу та становив (14,4 ± 1,2) мкг/дл. При додаванні до схеми знеболювання кетаміну потреба у фентанілі зменшувалася до (8,4±1,0) мкг/кг/добу, а пік вмісту кортизолу становив (9,4 ± 1,3)  мкг/дл. При забезпеченні епідурального знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом потреба в фентанілі зменшувалася до (2,7 ± 1,1) мкг/кг/добу, а пікова концентрація кортизолу в крові – до (8,4 ± 1,3) мкг/дл. На фоні методики ТАР-блоку потреба у фентанілі становила (2,3 ± 0,9) мкг/кг/добу, а максимальний вміст кортизолу в крові сягнув лише (7,2 ± 1,2) мкг/дл.

11. Напруженість стресу у хворих, що визначалася за частотою серцевих скорочень була найбільшою в хворих, яких знеболювали виключно фентанілом. Додавання до знеболювання як кетаміну, так методів регіонарного знеболювання сприяло зменшенню напруження стресових механізмів. Індекс резистентності брижових артерій при ультразвуковому дослідженні становив в умовах знеболювання фентанілом (0,98 ± 0,02), тоді як при додаванні кетаміну зменшувався до (0,74 ± 0,04), а в умовах епідурального знеболювання та ТАР-блоку сягав лише (0,64 ± 0,02) та (0,62 ± 0,04), що достовірно менше, ніж в групі фентанілу (р<0,05).

12. У пацієнтів при знеболюванні виключно фентанілом спостерігалося зростання внутрішньочеревного тиску до величин, що притаманні першому ступеню внутрішньочеревної гіпертензії – (15,0±1,8) мм рт.ст. В умовах всіх методів мультимодального знеболення величина внутрішньочеревного тиску була достовірно меншою та відповідала його нормальним показникам. Разом із зростанням внутрішньочеревного тиску при знеболенні фентанілом відбувалося зменшення величини абдомінального перфузійного тиску, який дорівнював (52,4±6,0) мм рт. ст. В умовах мультимодального знеболювання абдомінальний перфузійний тиск при всіх його схемах достовірно зростав (р<0,05) та становив: при використанні кетаміну (68,3±5,4) мм рт. ст., на фоні епідуральної аналгезії (69,5±2,8) мм рт ст., а в умовах ТАР-блоку (74,4±2,4) мм рт. ст. При мультимодальному знеболенні, на відміну від групи фентанілу, констатоване достовірне зростання показників дихального комплайнсу та зменшення дихального імпедансу.

13. На основі результатів експериментального та клінічного дослідження з урахуванням даних про антифлогогенну, антистресорну та аналгетичну активність заходів протибольового анестезіологічного забезпечення розроблена стратегія мультимодальної аналгезії з активним використанням в їх складі регіонарних методів знеболювання місцевими анестетиками. А саме, при проведенні хірургічних втручань на органах черевної порожнини і позачеревного простору, а також при проведенні операцій на нижніх кінцівках доцільно активно використовувати  методику тривалого епідурального знеболювання бупівакаїном гідрохлорідом або тривале забезпечення поперечного площинного блоку за допомогою бупівакаїну гідрохлоріду.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Під час проведення анестезіологічного забезпечення у дітей прооперованих з приводу пухлин в післяопераційному періоді рекомендовано застосовувати методи регіонарної та нейроаксилярної аналгезії, що дозволить зменшити використання опіоїдних анальгетиків, призначання  яких  може  призвести  до недостатності знеболювання, недосконалого упередження тяжкості перебігу операційного та післяопераційного стресу та усунення посттравматичної запальної реакції, що має негативно впливати на відновлення хворих після хірургічного втручання.
2. Для зменшення проявів синдрому гіпералгезії, нормалізації вмісту в крові кортизолу, глюкози та толл-подібних рецепторів 4-го типу, покращення гемодинаміки через зменшення тахікардії та діастолічного артеріального тиску без зниження показників ударного об’єму серця та хвилинного об’єму кровообігу, зменшення тонусу резистивних артеріальних брижових судин із попередженням зростання внутрішньочеревного тиску та збільшенням величини абдомінального перфузійного тиску та для зростання величини показників дихального комплайнсу та зниження імпедансу дихальних шляхів для післяопераційного знеболення рекомендовано застосовувати методи регіонарної та нейроаксилярної аналгезії в залежності від сили знеболюючого ефекта та протизапального ефекту а саме: ТАР-блок бупівакаїном гідрохлорідом > епідуральна аналгезія бупівакаїном гідрохлорідом > субнаркотичні дози кетаміну, що має бути пояснене різною потужністю їх протизапальної дії.
3. При виборі методу аналгезії при проведенні періопераційного знеболення у хворих, які піддаються хірургічним втручанням на органах черевної порожнини, рекомендовано перевагу надати простішому у виконанні методу знеболення, а саме – методу комбінованого ТАР-блоку локальним анестетиком у зв’язку з високою клінічною ефективністю та простотою виконання порівняно з методом епідуральної аналгезії. Також метод комбінованого знеболювання з утворенням ТАР-блоку є більш безпечним порівняно з аналгезію епідуральним методом.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дмитрієв Д. В. Обґрунтування використання комбінованої спінально-епідуральної анестезії для знеболення при оперативних втручаннях з приводу пухлин черевної порожнини у дітей /Д. В. Дмитрієв // Клінічна онкологія. – 2014. – № 1 (13). – С. 60–62.
2. Дмитрієв Д. В. Спосіб визначення площі зони гіпералгезії в ранній післяопераційний період у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини /Д В. Дмитрієв// Клінічна онкологія.–2015.–№ 1 (17).– С.35–38.
3. Дмитрієв Д. В. Обґрунтування використання постійної епідуральної інфузії бупівакаїну для знеболення в ранньому післяопераційному періоді в дітей/ Д. В. Дмитрієв// Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 5 (60). – С. 77–81.
4. Дмитрієв Д. В. Використання пролонгованої епідуральної інфузії бупівакаїну для зменшення проявів інтраабдомінальної гіпертензії, покращення кровотоку в магістральних судинах черевної порожнини та адекватного знеболення в ранньому післяопераційному періоді в дітей з онкопатологією/Д. В. Дмитрієв// Медицина невідкладних станів.–2015. – №1 (64). – С.73-77.
5. Дмитрієв Д. В. Ефективність аналгезії поперечного площинного блоку (TAP – TransversusAbdominisPlaneBlock) після абдомінальної хірургії у дітей //Д. В. Дмитрієв//Медицина невідкладних станів.–2015.– № 4 (67).– С.45-50.
6. Дмитрієв Д. В. Використання поперечного площинного блоку (TAP- блок) зменшує морфологічні зміни шкіри, характерні для опіоїд-індукованої гіпералгезії/ Д. В. Дмитрієв// Медицина невідкладних станів. – 2015. – №6 (69). – С. 79–83.
7. Дмитрієв Д. В. Обґрунтування використання реґіонарної анестезії для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей з онкопатологією/ Д. В. Дмитрієв//Медицина невідкладних станів. – 2016.– №3(74). – С. 75-83.
8. Дмитрієв Д. В. Досвід застосування мультимодальної комбінованої спінально-епідуральної анестезії під час оперативних втручань з приводу пухлин черевної порожнини у дітей / Д. В. Дмитрієв// Клінічна хірургія. – 2014. – №10 (864). – С. 20–22.
9. Дмитрієв Д. В. Морфологічні зміни в операційній рані при синдромі опіоїд-індукованої гіпералгезії // Д. В. Дмитрієв, В. С. Коноплицький// Клінічна хірургія. – 2015. – №10 (878). – С. 61–64. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
10. Дмитрієв Д. В. Нові підходи до визначення площі поверхневих функціональних та анатомічних об’єктів в анестезіології та хірургії дитячого віку / Д. В. Дмитрієв, В. С. Коноплицький, В. П. Янович // Клінічна хірургія. – 2015. – №1 (869). – С. 55–57. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
11. Дмитрієв Д. В. Вибір оптимального методу знеболення шляхом визначення рівня толл-подібних рецепторів у плазмі як маркера гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді /Д. В. Дмитрієв// Клінічна хірургія. – 2016. – №1 (882). – С. 61–64.
12. Дмитрієв Д. В. Профілактика післяопераційної гіпералгезії на основі морфологічного обґрунтування методу аналгезії / Д. В. Дмитрієв, В. С. Коноплицький // Клінічна хірургія. – 2016. – №3 (884). – С. 39–40. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
13. Дмитрієв Д. В. Оцінка ефективності методів реґіонарної анестезії при хірургічних втручаннях з приводу онкологічних захворювань у дітей. / Д. В. Дмитрієв, К. Ю. Дмитрієва // Клінічна хірургія. – 2016. – №11 (894). – С. 51–54. *(Дисертант особисто провів клінічну частину дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
14. Дмитрієв Д. В. Площинний блок поперечного м’яза живота як метод знеболення при оперативних втручаннях з приводу онкологічних захворювань у дітей. /Д. В. Дмитрієв, К. Ю. Дмитрієва // Клінічна хірургія. – 2017. – №5 (901). – C. 46–49. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
15. Дмитрієв Д. В. Обґрунтування використання методу попереджувальної аналгезії в ранньому післяопераційному періоді у дітей з онкологічними захворюваннями. /Д. В. Дмитрієв, А. І. Семененко, О. А. Моравська, К. Ю. Дмитрієва // Клінічна хірургія. – 2017. – №6 (902). – C. 61–63. *(Дисертант особисто провів клінічну частину дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
16. Дмитрієв Д. В. Мультимодальна аналгезія – метод усунення внутрішньочеревної гіпертензії після операції у дітей. /Д. В. Дмитрієв, А. І. Семененко, О. А. Моравська, К. Ю. Дмитрієва // Клінічна хірургія. – 2017. – №8 (904). – C. 59–61. *(Дисертант особисто провів клінічну частину, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
17. Дмитрієв Д. В. Рівень Toll-подібних рецепторів у плазмі – маркер гіпералгезії в ранньому післяопераційному періоді / Д. В. Дмитрієв,Ю. Ю. Кобеляцький // ScienceRise. – 2015. – №12/3 (17). – С. 33–37. *(Дисертант особисто провів клінічну частину, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
18. Дмитрієв Д. В.Cиндром гіперальгезії у тварин та методи його лікування за експериментальними даними та морфометрією/ Д. В. Дмитрієв//ScienceRise. – 2017. – №5 (13). – С. 42–46.
19. Дмитрієв Д. В. Опiоїд-iндукована гiпералгезiя пiд час пiсляоперацiйного знеболювання у дiтей з онкологiчноюпатологiєю/ Д. В. Дмитрієв//Біль, знеболювання i інтенсивна терапія. – 2014. – №4 (69). – C.71–77.
20. Дмитрієв Д. В. Синдром гіпералгезії в ранній післяопераційний період/ Д. В. Дмитрієв// Біль, знеболювання i інтенсивна терапія. – 2015. – №3 (72). – C. 30–41.
21. Дмитрієв Д. В.Гiпералгезiя в ранньому пiсляоперацiйному перiодi у дітей,прооперованних з приводу онкологічної патології, супроводжується підвищенням рівня толл-подiбних рецепторiв (tlr-4)/ Д. В. Дмитрієв// Біль, знеболювання i інтенсивна терапія. – 2016. – №1 (74). – C. 52–54.
22. Дмитрієв Д. В.Eкспериментальне обґрунтування мультимодальної анальгезії до лікування гіперальгезії/ Д. В. Дмитрієв, Н. І. Волощук, Ю. Ю. Кобеляцький, І. В. Таран // Біль, знеболювання i інтенсивна терапія. – 2016. – №2 (75). – C. 49–54. *(Дисертант особисто брав участь в експериментальній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
23. Дмитрієв Д. В.Статистична інтерпретація та обґрунтування методів аналгезії в післяопераційному періоді у дітей/ Д. В. Дмитрієв// Біль, знеболювання i інтенсивна терапія. – 2016. – №3 (76). – C. 5–14.
24. Дмитрієв Д. В. Морфологічне обґрунтування мультимодальної аналгезії у лікуванні гіпералгезії/ Д. В. Дмитрієв, В. С. Коноплицький //Вісник Морфології. – 2016. – №1 (22). – C. 46–50. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
25. Дмитрієв Д. В.Експериментальне обґрунтування використання кетаміну для попередження розвитку гіпералгезії / Д. В. Дмитрієв// Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т.1.(126), №1. – C. 277–280.
26. Dmytriiev D. V. Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after abdominal surgery/ D. V. Dmytriiev// Moldovan Journal of health Science. – 2015.– №6 (4).– P. 17–29.
27. Dmytriiev D. V. Mathematic model of determination of hyperalgesia area in children/ D. V. Dmytriiev// Moldovan Journal of health Science.–2016. – №9 (3). – P. 88–95.
28. Dmytriiev D. V. Morphological changes of the skin in a postoperative woundat the syndrome of opioid-induced hyperalgesia /D. V. Dmytriiev// Journal of Education, Health and Sport. – 2015.– Vol. 5, №12.– P. 262–270.
29. Dmytriiev D. V. Pre-emptive administration of intravenous acetaminophen withtransversus abdominis plane block (tap-blocke) in the prevention of fentanil-induced hyperalgesia in pediatriconcological patient undergoing abdominal surgery/ D. V. Dmytriiev, O. A. Nazarchuk// Journal of Education, Health and Sport. – 2015. – Vol. 5, №10. – P. 98–107. *(Дисертант особисто провів клінічну частину дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
30. Dmytriiev D. V.,Nazarchuk O. A. The research of toll-like receptors’ (tlr-4) level in early postoperative hyperalgesia in patients with infectious complications / D. V. Dmytriiev, O. A. Nazarchuk// East European Scientific Journal. – 2015. – № 4. – P. 112–116. *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував статтю.)*
31. Дмитрієв Д. В. Спосіб мультимодальної аналгезії в ранньому післяопераційному періоді. Пат. 81632 Україна МПК51 А 61 K 31/00. заявник і патентовласник Вінницький нац. мед. ун-т. – № U 201214624; заявл. 20.12.2012 ; опубл. 10.07.2013. Бюл. № 13. – 4с. – патент на корисну модель
32. Дмитрієв Д. В. Спосіб знеболення в післяопераційному періоді у дітей. Пат. 81631 Україна МПК51 А 61 K 31/00. Заявник і патентовласник Вінницький нац. мед. ун-т. – № U 201214623; заявл. 20.12.2012 ; опубл. 10.07.2013, Бюл. № 13. – 4 с. – патент на корисну модель
33. Дмитрієв Д. В.,Коноплицький В. С., Янович В. П. Спосіб визначення площі гіпералгезії післяопераційної рани у дітей. Пат. 112114 Україна МПК51 А 61 K 31/00. Заявник і патентовласник Вінницький нац. мед. ун-т. – № U 201214624; опубл. 25. 07. 2016, Бюл. № 8. – 4с. - патент на винахід *(Дисертант особисто брав участь у клінічній частині дослідження, провів аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготував патент).*
34. Dmytriiev D. V.Antihyperalgesic effect of IV preemptive administration acetaminophen on high-dose fentanil-induced hyperalgesia in pediatric patient after oncology abdominal surgery. /D.V. Dmytriiev// 9th European Congress on Pain: Abstract Book, Vienna2-5 September, 2015.-Vienna, 2015. – P. 343.
35. Dmytriiev D. V. The use of intraoperative transversus abdominis plane block (tap) modulates postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after abdominal oncology surgery in children. /D.V. Dmytriiev// 7th ESPA European Congress on Paediatric Anaesthesia.: Abstract Book, Istanbul,17–19 September, 2015.- Istanbul, 2015. – P. 24.
36. Dmytriiev D. V. Intraoperative transversus abdominis plane blocke (TAP) prevents hyperalgesia in children after abdominal surgery /D.V. Dmytriiev// European Pain Federation Krakow Pain School. Translational Pain Reasearch: from lab to clinic: Abstract Book, Krakov, 5-9 July, 2015. - Krakow, 2015. –Р. 10.

**АНОТАЦІЯ**

**Дмитрієв Д. В. Периопераційна аналгезія у дітей в онкохірургії.**-Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія – Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2018.

В роботі представлено вирішення наукової проблеми, що полягає в активному використанні в схемах мультимодального знеболювання заходів регіонарної анестезії, через що досягається протизапальний ефект, зменшення тяжкості постагресивної стресорної реакції, інтенсивності болю, потреби в застосуванні опіоїдних анальгетиків, зменшення порушень в функціонуванні серцево-судинної, дихальної системи та запобігання розвитку абдомінального компартмент-синдрому.До дослідження включено 294 дитини у віці від 3-х до 18 років, яким були виконані хірургічні втручання з приводу онкологічної патології в умовах комбінованої загальної анестезії з респіраторною підтримкою. Вивчено ефективність знеболювання за допомогою тривалої інфузії опіоїдного анальгетика фентанілу, внутрішньовенного анестетика кетаміну (при використанні його в субнаркотичних дозах), тривалого епідурального знеболювання місцевим анестетиком бупівакаїном та тривалого знеболювання за допомогою створення поперечного площинного блоку бупівакаїном. Експериментальну частину дослідження виконано не нелінійних щурах масою 120–220 г, в яких моделювалося карагінанове запалення.Як результати експериментальної, так і клінічної частини дослідження продемонстрували, що провідним механізмом в розвитку післяопераційного больового синдрому, була посттравматична реакція запалення, підтримування якої викликало формування в ЦНС патологічних вогнищ стійкої імпульсації. Найслабшим за цими механізмами дії виявився ефект фентанілу. Додавання до фентанілу кетаміну або компонента регіонарного знеболювання місцевим анестетиком значно зменшувало тяжкість запальної реакції, реакції стресу, потребу в застосуванні фентанілу, прискорювало відновлення тканин після хірургічного втручання, а у хворих зменшувало прояви стресорних розладнань функціонування серцево-судинної системи, дихальної системи та внутрішньочеревної гіпертензії. Найбільш потужним виявився протизапальний, антистресорний та органний протекторний ефект регіонарних методів знеболювання.Доведено, що в клінічній практиці як можна ширше мають застосовуватися схеми мультимодальной аналгезії з активним використанням в їх складі регіонарних методів знеболювання місцевими анестетиками.

**Ключові слова:** аналгезія, анестезія, запалення, стрес, фентаніл, кетамін, бупівакаїн, толл-подібні рецептори, онкологія.

**АННОТАЦИЯ**

Дмитриев Д.В. Периоперационная анальгезия у детей в онкохирургии. Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 - анестезиология и интенсивная терапия - Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 2018.

В работе представлено решение научной проблемы, заключающееся в активном использовании в схемах мультимодального обезболивания методов регионарной анестезии, благодаря чему достигается противовоспалительный эффект, уменьшение тяжести постагрессивной стрессорной реакции, интенсивности боли, потребности в применении опиоидных анальгетиков, уменьшение нарушений в функционировании сердечно-сосудистой, дыхательной системы и предотвращение развития абдоминального компартмент-синдрома. В исследование включено 294 ребенка в возрасте от 3-х до 18 лет, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу онкологической патологии в условиях комбинированной общей анестезии с респираторной поддержкой. Изучена эффективность обезболивания с помощью длительной инфузии опиоидного анальгетика фентанила, внутривенного анестетика кетамина (при использовании его в субнаркотичних дозах), длительного эпидурального обезболивания местным анестетиком бупивакаином и длительного обезболивания с помощью создания поперечного плоскостного блока бупивакаином. Экспериментальная часть исследования выполнена на нелинейных крысах массой 120-220 г, у которых моделировалось карагинановое воспаление. Как результаты экспериментальной, так и клинической части исследования показали, что ведущим механизмом в развитии послеоперационного болевого синдрома, была посттравматическая реакция воспаления, поддержание которой вызвало формирование в ЦНС патологических очагов устойчивой импульсации. Наиболее слабым по этим характеристикам был эффект обезболивания фентанилом. Добавление к фентанилу кетамина или компонентов регионарного обезболивания местным анестетиком значительно уменьшало тяжесть воспалительной реакции, реакции стресса, потребность в применении фентанила, ускоряло восстановление тканей после хирургического вмешательства, а у больных уменьшало проявления стрессорных расстройств функционирования сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и предупреждало развитие внутрибрюшного гипертензии. Наиболее мощным оказался противовоспалительный, антистрессорный и органопротекторный эффект регионарных методов обезболивания. Доказано, что в клинической практике как можно шире должны применяться схемы мультимодальной аналгезии с активным использованием в их составе регионарных методов обезболивания местными анестетиками.

**Ключевые слова:** анальгезия, анестезия, воспаление, стресс, фентанил, кетамин, бупивакаин, толл-подобные рецепторы, онкология.

**ANNOTATION**

Dmytriiev D. V. Perioperational analgesia in children in surgical oncology. Manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.01.30 - Anesthesiology and Intensive Care. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2018.

The paper summarizes the results of experimental and clinical studies, which were devoted to determining the effectiveness of the use of various techniques of perioperative analgesia during anesthetic management of surgical interventions in pediatric oncology. The solution of the scientific problem is to use actively methods of regional anesthesia in the schemes of multimodal anesthesia, which results in the anti-inflammatory effect, the severity reduction of the post-aggressive stress reaction, the intensity of pain, the need for opioid analgesics, the reduction of disorders in the functioning of the cardiovascular, respiratory systems and prevention of the development of the abdominal compartment syndrome.

The purpose of the study was to increase the effectiveness of anesthetic support in the perioperative period by studying the possibilities and improving the methods of multimodal analgesia. The study included 294 children aged 3 to 18 years who underwent surgical interventions for oncological pathology under conditions of combined general anesthesia with respiratory support.

The effectiveness of anesthesia with the prolonged infusion of opioid analgesic fentanyl, intravenous anesthesia with ketamine (when used in sub-drug doses), long-term epidural analgesia with local anesthetic bupivacaine and prolonged anesthesia by means of the creation of a transverse plane block with bupivacaine have been studied. The experimental part of the study was performed on non-linear rats weighing 120-220 g, which modeled carrageenan inflammation.

Both the results of the experimental and the clinical part of the study demonstrated that the leading mechanism in the development of postoperative pain syndrome was the post-traumatic reaction of inflammation, the maintenance of which caused the formation in the CNS of pathological centers of stable impulse.

The components of multimodal analgesia that were studied, provided for the different anti-inflammatory, anti-stress and organoprotective effects on the body of experimental animals and cancer patients. The weakest effect among these groups was provided by fentanyl.

Adding of ketamine or component of regional anesthesia with local anesthetic to fentanyl significantly reduced the severity of the inflammatory reaction, the stress response, the need for fentanyl, accelerated the recovery of tissues after surgical intervention, and reduced manifestations of stress disorders of the functioning of the cardiovascular system, the respiratory system and intraperitoneal hypertension in patients.

The most potent was the anti-inflammatory, anti-stress and organoprotective effect of regional anesthetic methods, in which the severity of carrageenan inflammation was reduced significantly, the sizes of tissues damage decreased, the threshold of mechanical pain sensitivity increased, the size of the zone of increased pain sensitivity around the wound was reduced, the cortisol content in blood decreased, glucose and toll-like receptors type 4.

Under the influence of regional anesthetics of bupivacaine, the index of resistance of the erythematous and renal arteries decreased, intra-abdominal pressure normalized, and abdominal perfusion pressure increased significantly. Improvement of respiratory complication and airway impedance during pulmonary ventilation were observed. It is proved that in clinical practice, as far as possible, circuits of multimodal analgesia with active use in their composition of regional analgesics methods with local anesthetics should be used as widely as possible.

When choosing an analgesia method during perioperative anesthesia in patients undergoing surgical operation on tumors of the abdominal cavity, the advantage should be given to the simpler implementation of the combined TAP-block with a local anesthetic due to its high clinical efficacy and ease of execution compared with the method of epidural analgesia. Also, the method of combined anesthesia with the formation of TAP-block is more safe than analgesia with the method of epidural analgesia.

**Key words:** analgesia, anesthesia, inflammation, stress, fentanyl, ketamine, bupivacaine, ton-like receptors, oncology.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

|  |  |
| --- | --- |
| АПТ – абдомінальний перфузійний тиск  АТ – артеріальний тиск  АФА – антифлогогенна активність  ВАШ – візуально-аналогова шкала  ВЧТ – внутрішньочеревний тиск  ЕА – eпідуральна аналгезія  ІАГ – інтраабдомінальна гіпертензія  ПБС – післяопераційний больовий синдром  СІАГ – синдром інтраабдомінальної гіпертензії  УЗД – ультразвукове дослідження  УО – ударний об’єм серця  ХБС – хронічний больовий синдром  ХОК – хвилинний об’єм кровообігу  ЦНС – центральна нервова система  ЧД – частота дихання  ЧСС – частота серцевих скорочень  ШВЛ – штучна вентиляція легень  ШКТ – шлунково-кишковий тракт | IR – індекс резистентності  М – значення середньої статистичної величини  m – стандартна похибка середньої статистичної величини  n – кількість спостережень  PEEP – positive end expiratory pressure – позитивний тиск наприкінці видиху  PIP – positive inspiratory pressure – позитивний тиск на вдиху;  р – вірогідність збігу подій (результатів)  Rpk – опір дихальних шляхів (resistance) на фоні створення найвищого (пікового) тиску в дихальних шляхах  r – значення коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона  SaO2 – cатурація (насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові)  ТAP-block – transversus abdominis plane block  TLR-4 – толл-подібні рецептори 4 типу  σ – стандартне відхилення |